Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Röhrborn)

Untersuchungen über die Verteilung der Fruchtwasser-Alpha-Fetoprotein-Werte bei gesunden Feten im Rahmen der pränatalen Diagnostik

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Thomas Günnewig

1983

UNIV.
LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0035

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Röhrborn)

Untersuchungen über die Verteilung der Fruchtwasser-Alpha-Fetoprotein-Werte bei gesunden Feten im Rahmen der pränatalen Diagnostik

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Thomas Günnewig

1983

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. H.T. Brüster

Referent
gez.:
Prof. Dr. G. Röhrborn

Korreferent
gez.
Prof. Dr. L. Beck

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Das Alpha-Fetoprotein	3
2.1	Entdeckung und Bedeutung des AFP	3
2.2	Physikalische und chemische Eigenschaften des AFP	4
2.3	Quantitative AFP-Bestimmung	5
2.4	Synthese des fetalen AFP	6
2.5	AFP in fetalem Serum	8
2.6	AFP im Fruchtwasser	9
2.7	AFP im Serum schwangerer Mütter	11
2.8	AFP und Neuralrohrschlußdefekte	14
2.9	AFP und andere fetale Störungen	16
2.10	Falsch positive und falsch negative Ergebnisse bei der quantitativen Bestimmung	18
3.	Material und Methoden	20
3.1	Untersuchungsmaterial	20
3.2	Klassifizierung und Auswahl der Daten	20
3.3	Statistische Auswertung	25
4.	Ergebnisse	26
4.1	AFP bei Fällen ohne fetale Auffälligkeiten	26
4.2	AFP und Mehrlingsschwangerschaften	35

4.3 AFP und Neuralrohrschlußdefekte und andere fetale Störungen 35

5. Diskussion 38

6. Zusammenfassung 46

7. Literaturverzeichnis 47

8. Anhang 63

Danksagung 70

Lebenslauf 71

1. Einleitung

Seitdem der Zusammenhang von Neuralrohrschlußdefekten und Erhöhung des Alpha-Fetoproteins (AFP) gefunden wurde (Brock und Sutcliffe 1972), gehört seit einigen Jahren in der Bundesrepublik Deutschland die biochemische Untersuchung des Fruchtwassers auf AFP neben der Chromosomenanalyse zu den Standarduntersuchungen in der Pränataldiagnostik.

Der Früherkennung von Neuralrohrschlußdefekten kommt große Bedeutung zu, weil es sich hierbei um eine der häufigsten congenitalen Störungen handelt, die zugleich wegen der Schwere des Defektes eine meist sehr ungünstige Prognose haben. Mittlerweile sind eine ganze Reihe von fetalen Störungen beschrieben worden, die mit einer AFP-Erhöhung einher gehen.

Heutzutage wird das AFP-Screening aus Fruchtwasserproben an einem begrenzten Personenkreis durchgeführt. Einmal sind es Patienten, die auf Grund familiärer Vorbelastung durch Neuralrohrschlußdefekte ein definiertes Risiko für ihre Kinder tragen. Zum anderen sind es Patienten, denen aus anderen Gründen (z.B. Verdacht auf eine Chromosomenanomalie bei erhöhtem Alter) eine Fruchtwasserprobe entnommen wurde.

Da laborspezifisch Differenzen in der quantitativen Analyse von AFP bestehen, sollte jedes Labor die Untersuchungsergebnisse an eigenen, statistisch ausgewerteten Meßreihen beurteilen. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Falldaten des AFP-Screenings am Institut für Humangenetik und Anthro-

pologie der Universität Düsseldorf statistisch bearbeitet. Die Häufigkeitsverteilung der AFP-Werte soll in den einzelnen Schwangerschaftswochen dargestellt werden.

2. Das Alpha-Fetoprotein

2.1 Entdeckung und Bedeutung des AFP

Ein für den Fetus spezifisches Protein entdeckte Pedersen (1944) beim Kalb. Analog dazu beschrieben Bergstrand und Czar (1956) ein Protein im fetalen Serum des Menschen, das AFP. Abelev et al. (1963) wiesen AFP nicht nur in fetalem Mäuseserum, sondern auch im Serum adulter Mäuse mit Primärtumoren der Leber nach. Tatarinov (1966) beobachtete eine Serumwerterhöhung von AFP bei Hepatompatienten. Brock und Sutcliffe (1972) fanden bei Untersuchungen des Fruchtwassers schwangerer Frauen im zweiten Trimenon einen über den Normwertbereich hinaus gehenden Anstieg von AFP vor, wenn der Fetus Defekte des Neuralrohrs im Sinne einer Spina bifida aperta oder eines Anencephalus hatte. Bei weiteren fetalen Störungen wurden erhöhte AFP Werte beschrieben (vgl. Tab. 4). Erhöhte AFP Werte in adultem Serum wurden u.a. bei folgenden Erkrankungen beobachtet: Teratoblastom der Hoden und des Ovars (Masopust et al. 1968), Leberzellcarcinom (Abelev 1971), Lebercirrhose (Endo et al. 1975) und Hepatitis (Abelev 1971).
Seitdem gewinnt das AFP zunehmend an Bedeutung in der täglichen, klinischen Routine zum einen als Tumormarker in der Diagnostik maligner Leberprozesse, zum anderen als Parameter in der Pränataldiagnostik.

2.2 Physikalische und chemische Eigenschaften des AFP

Humanes AFP aus fetalem Serum und von Hepatompatienten sind physicochemisch offensichtlich identisch. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des immunologischen Verhaltens, der elektrophoretischen Beweglichkeit, der Kohlehydrat- sowie der Aminosäurekomponenten feststellen (Ruolashti et al. 1971). Das Molekulargewicht beträgt nach Gelfiltration (Gitlin und Boesmann 1967a, Ruolashti und Seppälä 1971a) und nach Polyacrylamidgel-Elektrophorese (Ruolashti und Seppälä 1971a) ca. 70.000 Daltons. Nishi (1970) gibt das Molekulargewicht nach Ultrazentrifugation mit 64.500 Daltons an. Das AFP liegt vor als einkettiges Glykoprotein mit einem Kohlehydratanteil von 4.3% (Ruolashti und Seppälä 1971a). Hirai et al. (1973) geben 3.4% an. Die Halbwertzeit liegt bei drei bis fünf Tagen (Gitlin und Boesmann 1966, Seppälä und Ruolashti 1972a). In der Elektrophorese bei pH 8.6 wandert das Glykoprotein zwischen der Albumin- und der Alpha-1-Globulinfraktion. Der isoelektrische Punkt liegt zwischen pH 4.7 und 5.0 (Alpert et al. 1971, Masopust et al. 1971, Ruolashti und Seppälä 1971b). Der Sedimentationskoeffizient beträgt 4.5 bis 5.5 S (Gitlin und Boesmann 1966).

Die von Purves et al. (1970) berichtete Mikroheterogenität des AFP lässt sich nach Alpert und Perencevich (1975) nicht ausschliesslich auf unterschiedliche Sialinsäureanteile der Kohlehydratseitenketten des Moleküls zurückführen. Auf

Grund von Varianten in der Immunpräzipitation werden Isoproteine diskutiert, die eine Erklärung für die Streubreite der AFP-Standards und Serumkonzentrationen geben mögen (Alpert und Perencevich 1975).

2.3 Quantitative AFP-Bestimmungsmethoden

AFP lässt sich in fetalem und adultem Serum, sowie in der Amnionflüssigkeit quantitativ bestimmen. Die Konzentration des AFP variiert je nach Art der Probe (z.B. adultes Serum, Fruchtwasser, fetales Serum) von Nanogramm, Mikrogramm bis Milligramm je Milliliter. Dementsprechend sollte die Methode der Wahl den jeweiligen Sensivitätsanforderungen genügen.

Tab. 1: Die wichtigsten Methoden der AFP Messung

Methode	Empfindlichkeit	
Radioimmunoassay (RIA)	2-5 ng/ml	(Ruolashti und Seppälä 1971b)
Enzyme-linked-immunoassay	5 ng/ml	(Belanger et al. 1973)
Raketenimmunelektrophorese	0.5 ug/ml	(Laurell 1966)
Radiale Immundiffusion	2.5 ug/ml	(Mancini et al. 1965)

Beim RIA handelt es sich um eine Doppelantikörperpräzipitationsmethode. Die zu bestimmende Menge AFP konkurriert mit standartisiertem J^{125} markiertem AFP. Zusammen mit Anti-Human-AFP-Serum vom Kaninchen bildet AFP Immunkomplexe, die durch Anti-Kaninchen-γ-Globulin von der Ziege präzipi-

tiert werden. Die Auswertung geschieht durch Messung der Radioaktivität.
Der Enzyme-linked-immunoassay (Elisa) ist ein enzymatisches Bestimmungsverfahren. AFP wird durch enzymgekoppelte Antikörper gebunden. Das gebundene Enzym spaltet nun in Abhängigkeit von der Konzentration ein Substrat, dessen Spaltprodukte photometrisch quantitativ bestimmt werden.
Die radiale Immundiffusion wird mit Immundiffusionsplatten, die in einer Agargelschicht monospezifisches Antiserum enthalten, durchgeführt. Das Quadrat des Durchmessers des sich bildenden Präzipitats ist proportional zur AFP-Konzentration der zu untersuchenden Probe.
Die Raketenimmunelektrophorese ist eine modifizierte Immundiffusionstechnik. Das AFP erscheint in der Elektrophorese als raketenförmiges Präzipitat, dessen Länge sich proportional zur Konzentration verhält.

2.4 Synthese des fetalen AFP

Der Fetus produziert AFP vor allem in der Leber, aber auch im Dottersack und zu geringen Anteilen im Gastrointestinaltrakt, den Nieren und in der Placenta. Das Glykoprotein lässt sich ab dem 29. Tag nach Konzeption nachweisen.
Bis zum 35. Tag übertrifft der Dottersack die Produktion der Leber, danach verliert er zunehmend als Syntheseort an Bedeutung (Gitlin und Boesmann 1967b, Gitlin und Peri-

celli 1970, Gitlin et al. 1972). Die Leber synthetisiert AFP diffus in den Hepatocyten (Engel´gardt et al. 1969). Der Leber Out-put beträgt in der 14. bis 20. Gestationswoche 19-26 µg/min. und erreicht dann seinen Höhepunkt (Kekomäki et al. 1971). Von der 32. Gestationswoche ab wird die in der fetalen Leber produzierte AFP-Menge zunehmend geringer (Gitlin 1975).

Die Funktion des AFP ist noch weitgehend ungeklärt. Milunsky (1979) nimmt an, daß das AFP an der osmotischen Regulation des intravasalen Volumens beteiligt ist. Versuche ergaben, daß das AFP in den immunregulatorischen Mechanismus eingreift. Murgita und Tomasi (1975) konnten in vitro an der Maus eine Supression der Anti-Körper-Synthese durch AFP nachweisen. Dattwyler et al. (1975) demonstrierten, daß die Transformation humaner Lymphocyten, die durch Phytohaemagglutinin induciert wurde, durch AFP unterdrückt wird.

2.5 AFP in fetalem Serum

Der fetale AFP-Serumspiegel liegt in der 6.5. Gestationswoche bei etwa 70 µg/ml und steigt bis zur 9.5. Gestationswoche um das ca. dreißigfache auf ungefähr 2.000 µg/ml. Das Maximum der Serumkonzentration liegt mit etwa 3.000 µg/ml in der 10. bis 13. Gestationswoche (Gitlin und Boesmann 1966). Von der 14. bis 32. Gestationswoche fällt der Serumspiegel exponentiell auf ca. 200 µg/ml ab (Abb.1). Allerdings steigt die zirkulierende Gesamtmenge im fetalen Serum bis zur 22. Woche an und bleibt konstant bis zur 32. Gestationswoche. Dies läßt sich eher durch den ungleich größeren Zuwachs an Körperflüssigkeiten als durch den Abfall an sythetisiertem AFP in der Leber erklären.
Bei Geburt liegt der Serumspiegel des Feten etwa bei 4-188 µg/ml (Seppälä und Ruolashti 1974). Am 5. und 8. Tag nach der Geburt ist der AFP-Spiegel um jeweils weitere 50% gefallen (Gitlin und Boesmann 1966) und bleibt ca. noch fünf Wochen durch die Immundiffusion nachweißbar (Seppälä et al. 1967). Zum Zeitpunkt der Geburt läßt sich eine Korrelation zwischen fetalem Serum-AFP und dem Gestationsalter nachweisen (Bergstrand et al. 1972). Frühgeborene haben höhere Serumwerte als termingerecht geborene Kinder.

2.6 AFP im Fruchtwasser

Die meisten der Proteine im Fruchtwasser entstammen dem maternen Serum (Ruolashti et al. 1966). Das fetale AFP stellt weniger als 0.5% der amnial gelößten Proteine dar (Gitlin 1975). Hohe AFP Konzentrationen in fetalem Urin weisen darauf hin, daß das Glykoprotein hauptsächlich über den Urogenitaltrakt in die Amnionflüssigkeit ausgeschieden wird (Gitlin und Boesmann 1966). Geringe Mengen von AFP gelangen über den Gastrointestinaltrakt oder über Chorion- oder Amnionzellen in das Fruchtwasser (Gitlin et al. 1972, Johnson et al. 1974). Dementsprechend folgt die Amnionkonzentration der Serumkonzentration des fetalen AFP (Abb.1). Sie hat ihr Maximum in der 12. bis 14. Gestationswoche (Brock et al. 1975, Norgaard-Pedersen 1975). Das Konzentrationsgefälle des AFP zwischen fetalem Serum und dem Fruchtwasser bleibt während der gesamten Gravidität gleich, währenddessen sich das Konzentrationsgefälle zwischen Fruchtwasser und maternem Serum immer mehr verringert. Dies scheint Ausdruck einer aktiven Stoffwechselleistung der Placenta zu sein (Gassner und Grob 1974).

Die amniale AFP-Konzentration fällt etwa von der 14. Gestationswoche an bis zur Entbindung stetig ab (Seppälä und Ruolashti 1972b). Daraus folgt, daß amniale Konzentrationen des AFP zur Schätzung des Gestationsalters im dritten Trimenon eingesetzt werden können. Werte unter

70 ng/ml sprechen für eine Gestation von mindestens 34 Wochen. Werte unter 50 ng/ml zeigen den Abschluss der 37. Gestationswoche an (Seppälä 1975). Wie auch im fetalen Serum besteht hier somit eine signikante Korrelation zwischen der AFP-Konzentration im Fruchtwasser und dem Gestationsalter (Seppälä und Ruolashti 1972b).
Brock et al. (1975) beschrieben für die einzelnen Schwangerschaftswochen die jeweiligen AFP Werte im Fruchtwasser (Tab.2).

Tab.2 AFP-Spiegel im Fruchtwasser normaler Schwangerschaften in Abhängigkeit vom Gestationsalter (aus Brock et al. 1975).

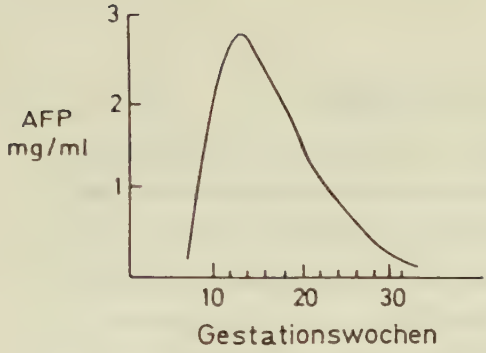
Gestation in Wochen	Anzahl d. Proben	ng AFP/ml (Mittelwert ± Standardabweichung)	Spannweite
8-9	6	13.5 ± 12.3	1-33
10-12	22	19.2 ± 7.0	8-29
13-14	38	20.2 ± 8.5	4-36
15-16	61	15.5 ± 5.9	4-32
17-18	51	13.8 ± 6.3	2-31
19-20	18	6.9 ± 3.6	2-16
21-22	12	5.5 ± 2.9	3-13
23-24	12	2.7 ± 2.1	1-7

2.7 AFP im Serum schwangerer Mütter

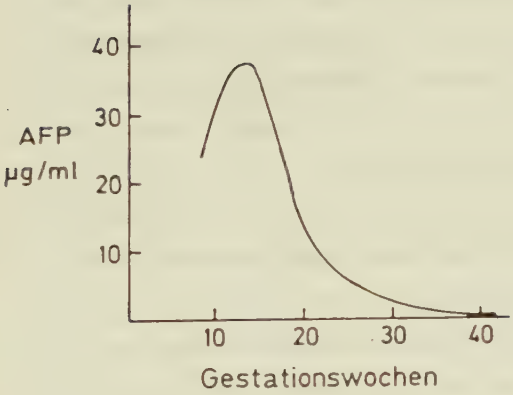
Das Serum-AFP des nicht schwangeren, gesunden Erwachsenen liegt im Bereich von 2-25 ng/ml (Seppälä und Ruolashti 1972b). Während der Schwangerschaft konnten Hay et al. (1976) ab der 10. Gestationswoche mit Hilfe der RIA einen deutlichen AFP Anstieg im Serum nachweisen. In der 16. Gestationswoche liegt das AFP durchschnittlich bei 45 ng/ml (Gitlin 1975). Das Maximum wird in der Mitte des dritten Trimenon etwa zwischen der 28. und 36. Woche erreicht (Abb.1). Leighton et al. (1975) geben für die 32. Schwangerschaftswoche den Median des AFP mit 250 ng/ml und die 95. Percentile mit 500 ng/ml an.
Bei Geburt ist die Serumkonzentration auf etwa 80 ng/ml (Ishiguro und Nishimura 1972) abgefallen und ist dann 300-600 mal geringer als das fetale Serum-AFP bei Geburt. Ein kurzzeitiger AFP-Anstieg im maternen Serum am 1. Tag post partum wird als Folge einer fetomaternalen Transfusion angesehen (Seppälä und Ruolashti 1972a). Postpartal sinkt das AFP im Serum mit einer Halbwertzeit von 4-5 Tagen (Seppälä und Ruolashti 1972a). Ishiguro und Nishimura (1972) geben die Halbwertzeit mit 3.9 Tagen an.

Die Regulation des AFP im Serum schwangerer Mütter wird offensichtlich von mehreren Faktoren bestimmt.
Sell (1974) demonstrierte an Ratten, daß radiomarkiertes AFP 8-16 Stunden nach Injektion in die Amnionflüssigkeit oder in die Peritonealhöhle des Feten sich im mütterli-

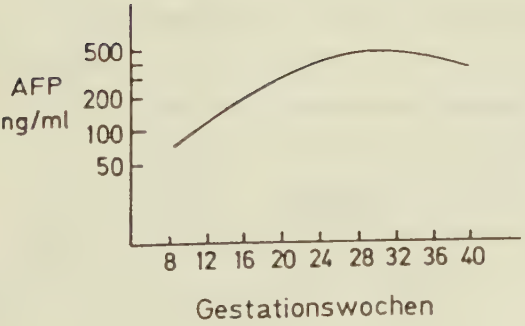
chen Serum nachweisen lasse. Seppälä (1975) beschreibt eine positive Korrelation von Placentagewicht und AFP-Konzentration zum Zeitpunkt der 36. Gestationswoche. Gitlin (1975) diskutiert eine erhöhte Placentapermeabilität für AFP gegen Ende der Schwangerschaft auf Grund einer sich ändernden Placentamorphologie. Die Kapillarisierung nimmt zu, die Syncytotrophoblasten und das Bindegewebe nehmen ab.
Adinolfi et al. (1975) erwägen eine durch endokrinologische Veränderungen in der Schwangerschaft verursachte Stimulierung der AFP-Produktion in der Leber.



AFP in
fetalem Serum



AFP im
Fruchtwasser



AFP im
mütterlichen Serum

Abb.1 Die Beziehung der verschiedenen AFP-Spiegel aus fetalem Serum, Fruchtwasser und mütterlichem Serum (97.5 Percentile) zueinander im Verlauf einer normalen Schwangerschaft (nach Habib 1977)

2.8 AFP und Neuralrohrschlußdefekte

Anencephalus, Encephalocele, Meningocele und Myelocele gehören zu den genetisch multifaktoriell bedingten Neuralrohrschlußdefekten (NTD = neural tube defects). Die geographische Häufigkeit der NTD ist unterschiedlich: Ähnlich wie in Mitteleuropa liegt sie in den USA bei 2/1.000 Geburten (Macri 1975). Tünte (1964) gibt die Häufigkeit der NTD mit 3.6/1.000 für den Reg.Bez. Münster an. Eine sehr hohe Inzidenzrate für Anencephalus und Spina bifida wird für die Region Süd-Ost Wales, Großbritannien, mit 7.7/1.000 Geburten berichtet (Carter et al. 1968).

Die NTD gehören damit zu den häufigeren, angeborenen Fehlbildungen und stellen wegen ihrer ungünstigen Prognose große Probleme für die Betroffenen und deren Familien dar. Die Inzidenz steigt bei familiärer Belastung durch NTD (Tab.3). Deswegen hat die genetische Beratung und die Pränataldiagnostik dieser Defekte große Bedeutung.

Tab.3 Empirisches Wiederholungsrisiko bei NTD

Familienanamnese	Risiko in % für Geschwister/Kinder	
1 Kind mit NTD	5	(Carter et al. 1968)
2 Kinder mit NTD	10	(Carter u. Roberts 1967
3 Kinder mit NTD	21	(Smith 1973)
1 Elternteil mit NTD	4.5	(Carter 1976)

Bei NTD liegt im Serum des Feten ein unverändert normaler AFP-Spiegel vor (Seppälä und Ruolashti 1974). Die AFP-Erhöhung im Fruchtwasser bei offenen Defekten entsteht durch Migration von AFP durch den Serosasack des Defektes entlang dem Konzentrationsgefälle des AFP von fetalem Serum und Fruchtwasser bzw. Liquor und Fruchtwasser (Brock und Sutcliffe 1972, Seller und Adinolfi 1975). Dementsprechend lassen sich bei gedeckten Defekten wie z.B. der Spina bifida occulta, die etwa 10% aller NTD betragen (Laurence 1974), keine oder nur geringe AFP-Erhöhungen im Fruchtwasser erwarten, da die Migration durch eine intakte Hautoberfläche behindert wird. In der Regel findet man bei Anencephalus höheres AFP als bei der Spina bifida aperta vor (Brock et al. 1975). Dies entspricht der grösseren Migrationsfläche des Defektes (Brock 1976), der einer fehlenden Vasopressinsekretion assoziierten Polyurie (Chard et al. 1976) und der verminderten Eigenverdauung von Fruchtwasser durch den Feten (Pritchard 1965). Milunsky und Alpert (1976) fanden unter 2495 Fruchtwasseruntersuchungen 49 Fälle mit NTD. Jeder dieser Fälle lag mit dem AFP oberhalb der zweiten Standardabweichung. Allerdings können offene Defekte nach der 24. Gestationswoche auch normale AFP-Werte im Fruchtwasser aufweisen (Weiss et al. 1976a, Norgaard-Pedersen et al. 1976).

2.9 AFP und andere fetale Störungen

Erhöhtes AFP im Fruchtwasser ist kein spezifischer Indikator für NTD. Auch bei anderen fetalen Störungen lassen sich mit unterschiedlicher Konstanz AFP-Erhöhungen feststellen. Bei der congenitalen Nephrose läßt sich die AFP-Erhöhung als Folge der Polyurie verstehen (Seppälä et al. 1967). Bei Exomphalocelen erfolgt auf Grund des Hautdefektes ein AFP-Anstieg (Weiss et al. 1976b).

Atresien des Oesophagus und des Dünndarms führen durch eine gestörte Fruchtwassereigenverdauung zur AFP-Erhöhung (Seppälä 1977). Bei tiefsitzenden Dünndarmverschlüssen mag die Regurgitation von AFP-reicher Galle eine weitere Ursache sein (Weinberg et al. 1975).

Des weiteren sind in der Literatur u.a. bei den in Tab. 4 aufgeführten Krankheitsbildern erhöhte AFP-Spiegel beschrieben worden.

Tab.4 Fetale Störungen, die mit einer AFP Erhöhung einhergehen können

Störung	
Craniorachischisis	(Rodeck und Campbell 1978)
Erythroblastosis fetalis	(Adinolfi et al. 1975)
Fallot´sche Tetralogie	(Seppälä 1975)
Fetus papyraceus	(Lange et al. 1979)
Gastrochisis	(Douglas 1977)
Hydrocephalus	(Seppälä und Unnerus 1974)
Intrauteriner Fetaltod	(Seppälä und Ruolashti 1972c)
Meckelsyndrom	(Friedrich et al. 1979)
Pilonidalsinus	(Jandial et al. 1976)
Prune-Belly Syndrom	(Nevin et al. 1978)
Sacrococcygealteratom	(Verma et al. 1979)
Spontanabort	(Seller et al. 1974)
Triploidie	(Porreco et al. 1980)
Trisomie 13	(Bobrow et al. 1978)
Trisomie 18	(Chemke et al. 1978)
Turner Syndrom	(Seller 1977)

2.10 Falsch positive und falsch negative Ergebnisse bei der quantitativen Bestimmung

Verschiedene Ursachen können bei der quantitativen AFP-Bestimmung falsch negative (AFP im Normbereich z.B. bei Vorliegen eines NTD) oder falsch positive (AFP oberhalb des Normbereichs bei gesundem Feten) Ergebnisse hervorrufen. Ein zum Punktionstermin zu alt geschätztes Gestationsalter kann zu einem relativ überhöhten (falsch positiven) Wert führen, da das vorliegende AFP an dem niedrigeren Normbereich einer späteren Schwangerschaftswoche beurteilt wird. Dagegen wird ein zu jung geschätztes Gestationsalter an einem zu breiten Normbereich beurteilt und führt zu relativ niedrigen (falsch negativen) Werten in der Normskala. Wald et al. (1982) beschreiben, daß das Schwangerschaftsalter am besten mit Ultraschalldiagnostik bestimmt werden kann.

Tumoren und Lebererkrankungen der Mutter vermögen eine deutliche Erhöhung von AFP im mütterlichem Serum zu erzeugen. Bei Hepatompatienten werden Serumspiegel bis über 10.000 ng/ml beschrieben (Ito et al. 1973, Lamerz und Fateh-Moghadan 1975). Mütterliches AFP kann dann wegen des veränderten Konzentrationsgradienten von Fruchtwasser und mütterlichem Serum diaplacentar den AFP-Gehalt des Fruchtwassers beeinflussen.

Relativ häufig findet sich mit Blut kontaminiertes Fruchtwasser. Nach Kleihauer et al. (1957) lassen sich fetales und mütterliches Hämoglobin differenzieren. Die Herkunft

der Blutung ist klärbar. Geringe Mengen mütterlichen Blutes in der Probe beeinflussen auf Grund des geringen AFP-Gehalts die Analyse nicht (Schumann und Weitzel 1977). Kontamination durch fetales Blut dagegen verursacht wegen des sehr hohen Serum AFP-Spiegels einen fälschlich erhöhten Wert in der Fruchtwasseranalyse. In diesem Fall muß die Amniocentese nach frühestens einer Woche wiederholt werden, da in diesem Zeitraum das blutig verunreinigte Fruchtwasser im allgemeinen wieder einen normalen AFP-Spiegel erreicht hat (Ward und Stewart 1974).
Doran et al. (1977) zeigten auf, daß durchschnittlich 22 µl fetales Blut auf 5 ml Fruchtwasser genügen, um das AFP von mittlerem Normbereich aus in den anormalen Bereich zu erhöhen. Liegt das AFP per se im oberen Normbereich, führen weitaus geringere Spuren fetalen Blutes zu falsch positiven Ergebnissen. Ward und Stewart (1974) geben an, daß in der 15. bis 17. Gestationswoche eine fetale Blutungsmenge von 2.5 bis 5.0 ml in das Fruchtwasser ausreicht, um den AFP-Normwertbereich zu überschreiten. Milunsky und Alpert (1976) fanden unter 2495 Fruchtwaseruntersuchungen 122 Fälle mit AFP-Konzentrationen oberhalb der zweiten Standardabweichung und 40 Fälle mit AFP-Konzentrationen oberhalb der dritten Standardabweichung. Davon ließen sich bei 84 bzw. 14 dieser Fälle keine Erklärungen für die Überschreitung des Normbereichs finden; auch war in diesen Fällen der Ausgang der Schwangerschaft normal.

3. Material und Methoden

3.1 Untersuchungsmaterial

Die untersuchten Fälle (n=1962) umfassen das gesamte Untersuchungsgut der Pränataldiagnostik des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Düsseldorf in der Zeit vom 22.Mai 1975 bis zum 29.März 1982. Die Indikation zur Pränataldiagnostik war vornehmlich erhöhtes Alter der Mutter sowie Ausschluß von numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen und Neuralrohrschlußdefekten. In den Fruchtwasserproben wurde quantitativ der AFP-Gehalt bestimmt. Dies geschah mittels der radialen Immundiffusion nach Mancini et al. (1965). Hierzu wurden M-Partigen^{R}-Immundiffusionsplatten der Behring-Werke AG Marburg verwendet. Die nach einer Eichkurve berechneten AFP-Werte wurden jeweils auf Tausender aufgerundet. Bedingt durch die Methode lassen sich für das AFP im Fruchtwasser nur Konzentrationen über 10.000 ng/ml ausreichend genau bestimmen.

3.2 Klassifizierung und Auswahl der Daten

Es wurden nur Fälle in die Auswertung genommen, zu denen Informationen über den Schwangerschaftsausgang vorgelegen haben. Diese Informationen wurden durch an die Eltern verschickte Fragebögen und in wenigen Fällen aus Rückmeldungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft gewonnen. Es wurden nur solche Fälle in der statistischen Auswertung ver-

wendet, deren Rückmeldung keinen Hinweis auf eine kindliche Störung ergab, bzw. keinen Anhalt auf eine Veränderung erbrachte, bei der mit einer Beeinflussung des AFP-Gehalts im Fruchtwasser gerechnet werden muß (Tab.5).

Lagen Befunde über fetale Störungen oder sonstige Ereignisse während der Schwangerschaft vor, die bekannterweise den AFP-Gehalt im Fruchtwasser beeinflussen, oder die vermutlich eine Änderung des AFP-Spiegels hervorrufen könnten, so wurden diese Fälle nicht in die statistische Auswertung eingebracht (Tab.6).

Ebenso wurden Fälle mit schweren Anomalien oder erfolgter Interruptio nicht bei der Berechnung berücksichtigt (Tab.7).

In Zweifelsfällen und bei unvollständiger Information wurden die Falldaten nicht statistisch ausgewertet.

Jeder der Befunde aus den Rückmeldungen wurde an Hand des von uns erweiterten Codes (Statistisches Bundesamt Wiesbaden 1968) zur Datenkennung für die Computerauswertung verschlüsselt (s. Anhang).

Das Gestationsalter wurde mittels Ultraschalldiagnostik bestimmt. Lag der Punktionstermin bsp. in der 16. bis 17. Gestationswoche, so wurde der AFP-Wert für die 17. Gestationswoche ausgewertet.

Tab.5 Befunde, die nicht zum Ausschluß der Falldaten aus der statistischen Auswertung führten

Amniotische Abschnürung linke Hand

Asphyxie

Atemnotsyndrom

Atriumseptumdefekt

Blasensprung, 3. Trimenon

Fehlgeburtbestrebungen, 3. Trimenon

Frühgeburt, 28. SSW und später

Gaumenspalte

Grützbeutel

Hackfuß

Hämangiom

Herzrhytmusstörungen

Hüftdysplasie

Hüftluxation

Hydrocele testis

Hypospadie

Hypoxie ad partum

Ikterus, postpartal

Krämpfe, ohne nähere Angabe

Knickfuß

Leistenbruch

Leistenhoden

Lymphangiom

Nabelschnur, vorliegend

Nabelschnurumschlingung

Nabelschnurveränderung, sonstige

Nabelbruch

Narbe

Osteochondrodystrophie

Placenta praevia

Placentainsuffizienz

Placentaveränderungen, sonstige

Pylorusstenose

Riesenkind, größer 4.500 g

Sehkraftverminderung

Sichelfuß

Systolicum

Tod durch Autounfall 34. SSW

Transposition großer Gefäße

Trichterbrust

Unreife bei Geburt, kleiner 2.500 g

Ventrikelseptumdefekt

Zervixverschlußinsuffizienz

Tab.6 Befunde, die zum Ausschluß der Falldaten aus der statistischen Auswertung führten

Analstenose

Chromosomeninversion

Darmfistel

Ductus omphalomesentericus, persistierend

Ekzem, endogenes

Ekzem, nicht näher bezeichnete Ursache

EPH-Gestose

Grünes Fruchtwasser

Hämolysen unklarer Genese

Hypoglykämie

Ichthyosis

Inkompabilität des ABO Systems

Inkompabilität des Rh Systems

Markerchromosom

Mehrlingsschwangerschaft

Mukoviszidose

Neuroblastom der Niere

Polymorphismus, heterosom chromosomal

Translokation, balancierte

Verdacht auf Alport Syndrom

Verdacht auf Muskeldystrophie Duchenne

Tab.7 Fälle mit schweren Anomalien und bzw. oder erfolgter Interruptio, die nicht in die statistische Auswertung eingebracht wurden

Ahorn-Sirup Krankheit

Anencephalus

Darmektopie

Encephalocele

Fanconi Anaemie

Interruptio aus ärztlicher Indikation

Klinefelter Syndrom

Metachromatische Leukodystrophie

Meningocele

Mißbildungen, nicht näher bezeichnet

M. Krabbe

Mosaikbildung, chromosomal

Mors subito

Mukopolysaccharidose

Multiple congenitale Mißbildungen

Myelocele

Oesophagusatresie

Omphalocele

Trisomie, partiell autosomal

Trisomie 18

Trisomie 21

Totgeburt

Turner Syndrom

Ureterstenose mit Hydronephrose

3.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden auf der Telefunken-Rechenanlage TR 445 nach Fortranprogrammsprache im Rechenzentrum der Universität Düsseldorf gerechnet. Es wurde für die 15. bis 19. Schwangerschaftswoche die Verteilung, der Median und die Percentilen berechnet. Auf die Berechnung der einzelnen Mittelwerte mußte verzichtet werden, da die AFP Werte kleiner 10.000 ng/ml auf Grund labortechnischer Bedingungen zu ungenau waren, um in die Berechnung einbezogen zu werden. Es wurde deshalb nur der Median mit seinen oberen Percentilen 75.0, 90.0, 95.5, 97.3 und 99.0 exakt durch einfaches Abzählen bestimmt. Dabei gingen die Werte unter 10.000 ng/ml nicht mit ihrem konkreten Betrag sondern nur als Gesamtzahl "Werte unter 10.000 ng/ml" in die Berechnung ein. Als Schätzungen der Parameter der Normalverteilung wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet. Das Plotprogramm wurde nach dem Datenpaket Fuplot in der Programmsprache Fortran erarbeitet.

4. Ergebnisse

4.1 AFP bei Fällen ohne fetale Auffälligkeiten

Aus dem gesamten Untersuchungsgut (n=1962) liegen Rückmeldungen über 1416 Fälle vor. Insgesamt wurden 1248 Fälle in die statistische Auswertung einbezogen. 168 Fälle mit den in Tab.6 genannten Befunden wurden nicht in die Statistik eingebracht (Tab.8).

In dem Fallkollektiv lagen die einzelnen Amniocentesen zwischen der 13. und 27. Schwangerschaftswoche. Davon fallen 54.9% der Punktionen (n=777) in die 16. Schwangerschaftswoche. Zwischen der 16. und der 18. Gestationswoche lagen 90.3% der Punktionen (n=1279) (Tab.9).

Der Median und seine oberen Percentilen wurden für die 14. bis 19. Schwangerschaftswoche ermittelt (Tab.10).

Der Median zeigte von der 14. Schwangerschaftswoche mit 23.500 ng/ml AFP bis zur 19. Woche mit 11.000 ng/ml einen kontinuierlichen Abfall. Ebenfalls fielen die Percentilen 75.0, 90.0 und 95.5 von der 15. Woche bis zur 19. Woche stetig ab. Die Percentilen 97.3 und 99.0 nahmen von der 15. Woche bis zur 18. Woche ab, um dann zur 19. Woche anzusteigen.

Die Häufigkeitsverteilung der AFP Werte in den einzelnen Schwangerschaftswochen wurde für die 15. bis 19. Woche graphisch dargestellt (Abb.2-6). Die Dichteverteilung der AFP-Werte in der 15. bis 19. Schwangerschaftswoche ent-

sprach einer Normalverteilung. Die Streuung der Einzelwerte vergrößerte sich mit abnehmender Fallzahl (s. 15. und 19. Schwangerschaftswoche).

Tab.8 Anzahl und Auswertung der Rückmeldungen

	n	%
Gesamtes Untersuchungsgut	1962	100
Fälle mit Rückmeldung	1416	72.2
Statistisch erfaßte Fälle	1248	63.6
Statistisch nicht erfaßte Fälle	168	8.6

Tab.10 Median und obere Percentilen der AFP-Werte in den einzelnen Schwangerschaftswochen

Schwangerschaftswochen	14	15	16	17	18	19
Median	23.5	23	20	19	14	11
75.0 Percentile	36.5	27	25	23	19	18
90.0 "		33	30	27	25	20
95.5 "		39	34	30	26	24
97.3 "		42	35	32	29	32
99.0 "			38	36	30	43

Tab.9 Fallzahlen nach Schwangerschaftswochen (SSW)

SSW	Anzahl der Punktionen n		%	statistisch erfaßte Fälle	statistisch nicht erfaßte Fälle
13	1		0,07	1	0
14	2		0,14	2	0
14/15	1				
15	36	> 37	2,6	33	4
15/16	23				
16	754	> 777	54,9	694	83
16/17	65				
17	309	> 374	26,4	328	46
17/18	26				
18	102	> 128	9,0	115	13
18/19	16				
19	36	> 52	3,7	45	7
19/20	4				
20	19	> 23	1,6	17	6
20/21	2				
21	10	> 12	0,8	8	4
23	6		0,4	4	2
24	3		0,2	1	2
27	1		0,07	0	1

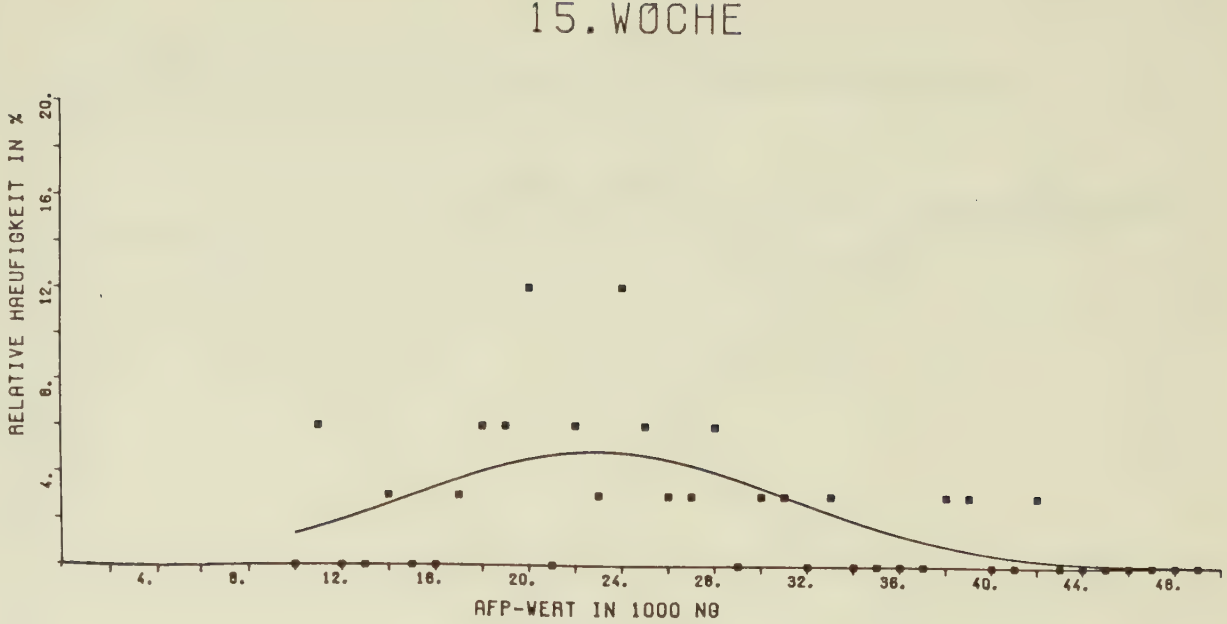


Abb.2 Häufigkeitsverteilung der AFP-Werte in der 15. Schwangerschaftswoche (n=33)

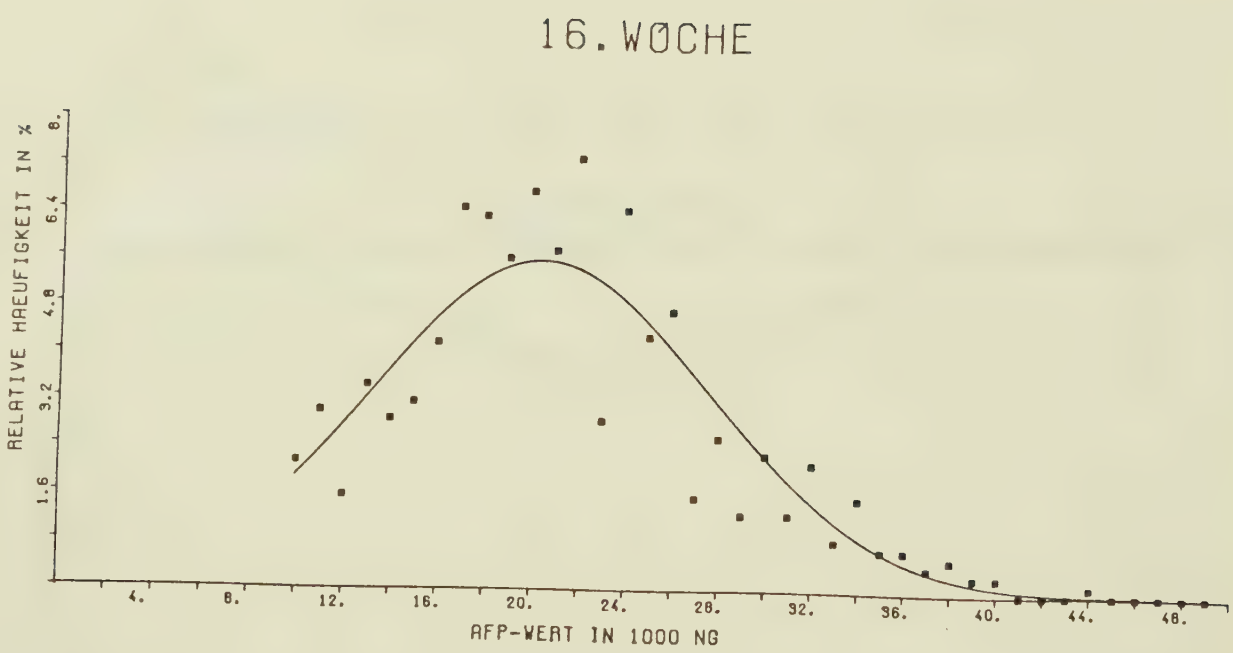


Abb.3 Häufigkeitsverteilung der AFP-Werte in der 16. Schwangerschaftswoche (n=694)

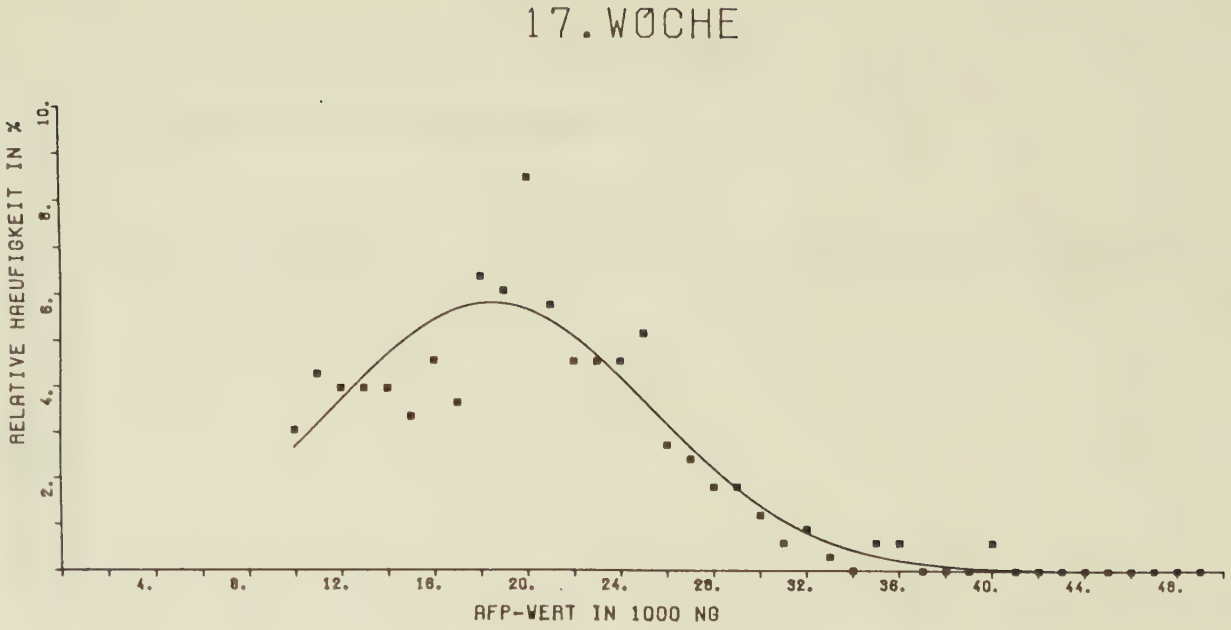


Abb.4 Häufigkeitsverteilung der AFP-Werte in der 17. Schwangerschaftswoche (n=328)

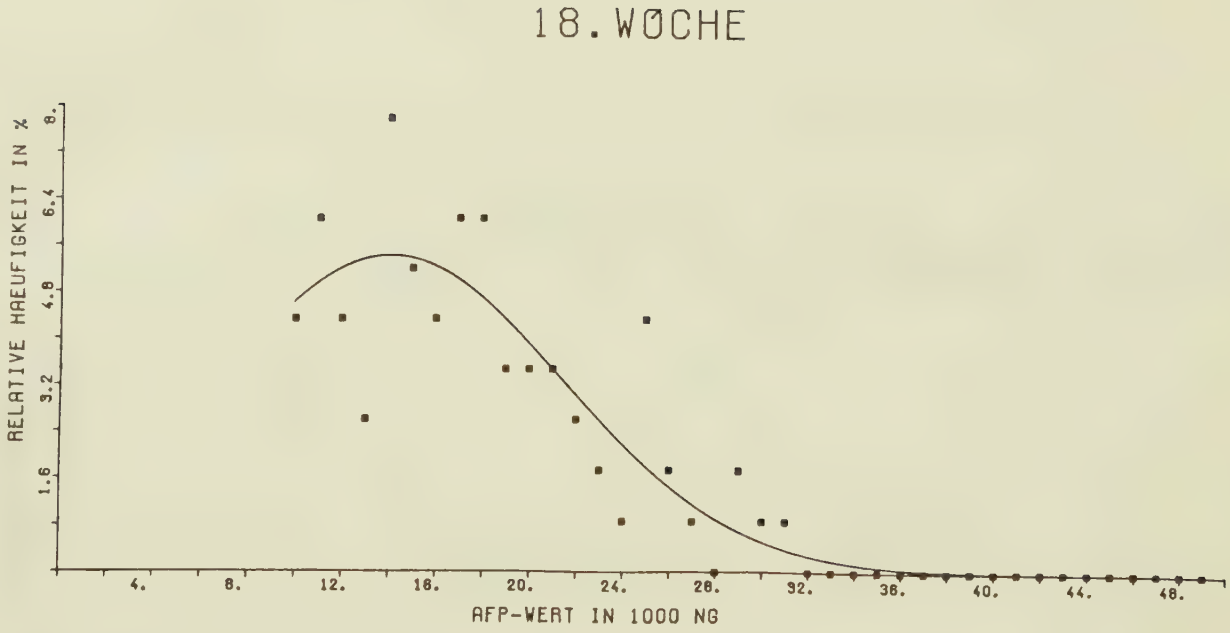


Abb.5 Häufigkeitsverteilung der AFP-Werte in der 18. Schwangerschaftswoche (n=115)

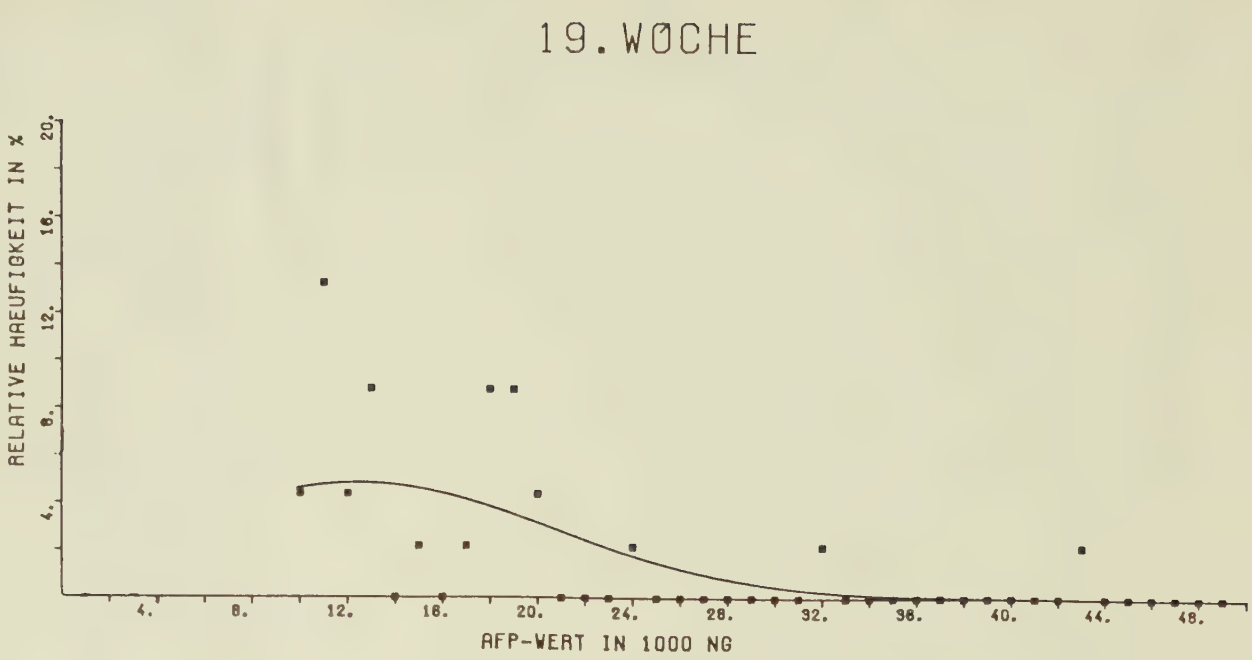


Abb.6 Häufigkeitsverteilung der AFP-Werte in der 19. Schwangerschaftswoche (n=45)

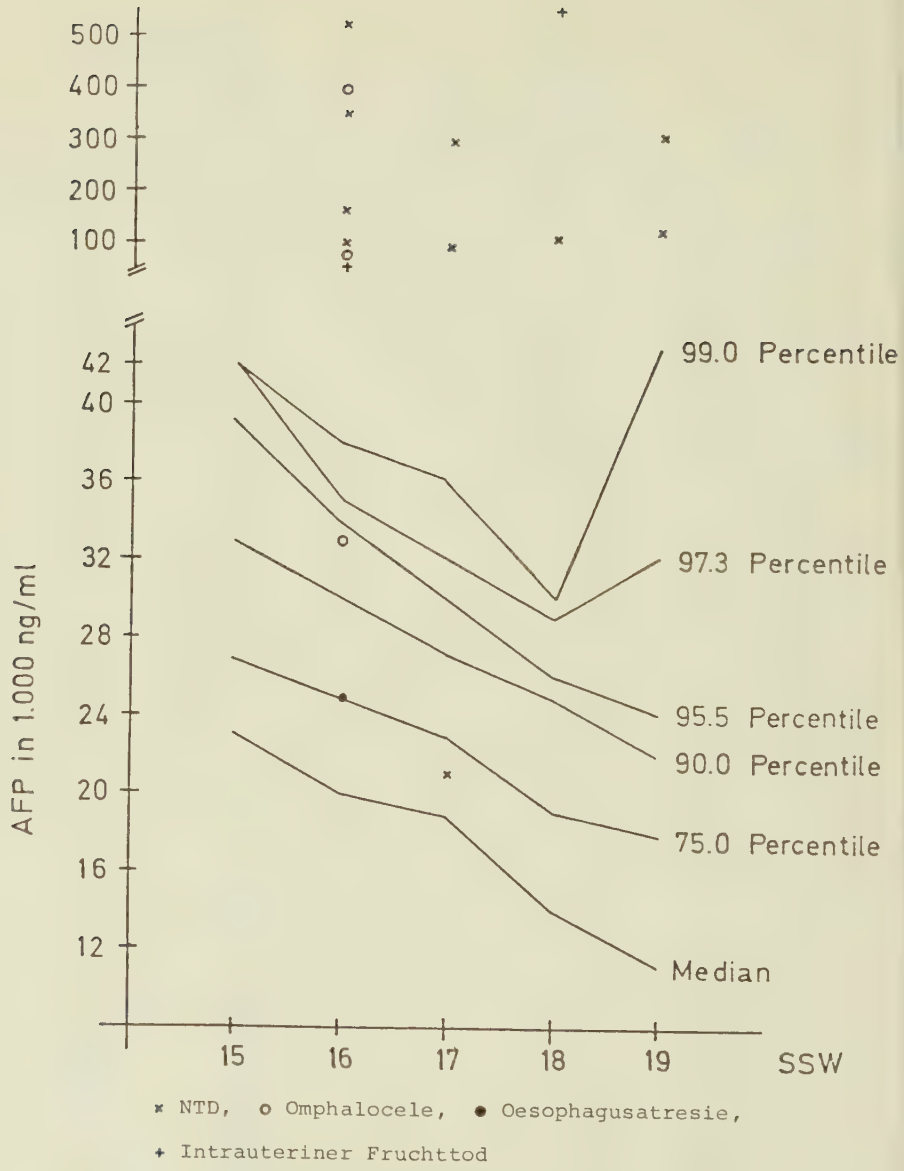


Abb. 7 Verlauf des Medians und der oberen Percentilen von der 15. bis 19. Schwangerschaftswoche (SSW)

4.2 AFP und Mehrlingsschwangerschaften

Insgesamt befanden sich 11 Zwillingsschwangerschaften unter den Fällen mit Rückmeldungen. Davon entfielen auf die 16. Gestationswoche sechs Schwangerschaften und auf die 17. Woche fünf Schwangerschaften. Von den zwölf Werten der 16. Woche lagen acht Werte oberhalb des Medians, zwei Werte oberhalb der 75.0 Percentile und ein Wert zwischen der 90.0 und der 95.5 Percentile. In der 17. Gestationswoche lagen alle Werte unterhalb des Medians. In 10 Fällen lagen zwei Fruchthöhlen, die beide punktiert wurden, vor. Davon zeigten in 8 Fällen die zwei Fruchthöhlen verschiedene AFP-Werte mit einer Differenz von 3.000 ng/ml bis 11.000 ng/ml. Dies entspricht einer Schwankung, wie man sie bei "normalen Geschwistern" erwartet. An pathologischen Befunden ließen sich folgende erheben: Bei einer Zwillingsschwangerschaft war ein Fetus Träger einer Trisomie 21. Drei Feten wurden im 3. Trimenon tot geboren.

4.3 AFP und Neuralrohrschlußdefekte und andere fetale Störungen

Lag zum Zeitpunkt der Fruchtwasserpunktion eine fetale Störung im Sinne eines NTD, Omphalocele oder intrauterinem Tod usw. vor, so fand sich in der Regel eine auffällige Erhöhung des AFP-Wertes um das Doppelte oder Vielfache der oberen zweiten Standardabweichung. Lediglich bei drei Punktionen ließen sich keine auffälligen AFP-Wert-

erhöhungen feststellen, obwohl sie nach den Befunden, die man post partum (Menigocele, 17. SSW, 21.000 ng/ml AFP), post abortum (Omphalocele, 16. SSW, 33.000 ng/ml AFP) und post mortem (Oesophagusatresie, 16. SSW, 25.000 ng/ml AFP) feststellte, zu erwarten gewesen wäre (Tab.11).
In 21 Fällen wurde die AFP-Bestimmung bei Schwangeren vorgenommen, deren Fetus Träger einer Trisomie 21 war. Davon entstammen acht Proben der 16. Schwangerschaftswoche. Die jeweiligen AFP-Werte lagen sämtlich unterhalb der 75.0 Percentile. Die AFP-Werte der in der 17. Woche entnommenen sieben Proben lagen alle unterhalb des Medians. Die restlichen Proben entstammen der 19. bis 23. Schwangerschaftswoche.
Es konnten keine auffälligen AFP-Werte bei Feten, die Träger einer Trisomie 21 waren, festgestellt werden. Dies bestätigen Seller et al. (1974).

Tab.11 AFP-Werte und im Untersuchungsgut gefundene fetale Störungen

Fetale Störungen	SSW	AFP in 1.000 ng/ml
Anencephalus	16	520
"	16	345
"	17	291
"	19	300
"	19	124
"	20	306
" u. Meningomyelocele	21	251
"	24	177
"	27	33
Encephalocele	16	167
"	17	85
"	18	108
Meningocele	16	98
Meningocele	17	21
Intrauteriner Fruchttod	16	59
" "	18	553
Oesophagusatresie	16	25
Omphalocele	16	393
"	16	65
"	16	33
"	20	354
"	21	297

5. Diskussion

Die AFP-Bestimmung aus Fruchtwasserproben zeigt laborspezifisch unterschiedliche Ergebnisse in verschiedenen Arbeitsgruppen unter Benutzung der gleichen Bestimmungsmethoden (Muenz et al. 1978).

Daraus folgt, daß ein jedes Labor die Ergebnisse der AFP-Bestimmungen an eigenen und nicht an fremden bzw. an überregionalen Meßreihen beurteilen sollte. Zu diesem Zweck wurden die AFP-Bestimmungen des pränataldiagnostischen Untersuchungsgutes des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Düsseldorf statistisch bearbeitet. Da sich die AFP-Konzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft physiologischerweise im Fruchtwasser ändern, wurde die Verteilung der AFP-Werte für die einzelnen Schwangerschaftswochen getrennt berechnet.

Von den insgesamt 1962 Punktionen im Beobachtungezeitraum von Mai 1975 bis März 1982 konnten bei 546 Fällen zum einen wegen mangelhafter Kooperation, zum anderen wegen Nichterreichbarkeit der Patienten keine Rückmeldungen erlangt werden.

Es ist nicht zu erwarten, daß ein Zusammenhang zwischen dem AFP-Wert und der Rückmeldequote besteht, sodaß nicht mit einem systematischen Fehler gerechnet werden muß. Etwa 12% der Fälle mit Rückmeldungen wurden nicht in die Auswertung eingebracht, da bei den Feten oder Neugeborenen entweder Störungen, die den AFP Gehalt im Fruchtwasser bekanntermaßen beeinflussen, oder nur unsichere bzw. un-

vollständige Informationen vorlagen.

Im Jahre 1979 wurden aus dem damaligen Untersuchungsgut des Düsseldorfer Labors und aus anderen pränataldiagnostischen Zentren Deutschlands Mittelwerte der AFP-Konzentrationen in den verschiedenen Schwangerschaftswochen veröffentlicht (Murken und Stengel-Rutkowski 1979). Da in der damaligen Statistik-AFP Werte, die als "<20.000 ng/ml" angegeben waren, fälschlicherweise nicht berücksichtigt wurden, liegen die damals publizierten Mittelwerte erwartungsgemäß höher als die annähernd vergleichbaren heutigen Mediane.

Die Anzahl der für die Berechnung verwendeten Daten schwankte zwischen 33 und 694 Werten pro Schwangerschaftswoche. Die unterschiedliche Anzahl ist dadurch bedingt, daß in der Regel die Punktion in der 16. Schwangerschaftswoche und nur ausnahmsweise in früheren oder späteren Schwangerschaftswochen durchgeführt wird.

Die Anzahl der Werte in der 16. Schwangerschaftswoche (n=694) und in der 17. Woche (n=328) ist ausreichend groß, um eine sichere Aussage über die Häufigkeitsverteilung und den Median und seine Percentilen zu treffen. Gleiches läßt sich für die 18. Schwangerschaftswoche (n=115) annehmen. Für die 15. Woche standen mit n=33 am wenigsten Werte für die Berechnung zur Verfügung. Jedoch ordnen sich Median und die Percentilen in den zu erwartenden physiologischen AFP-Abfall von der 15. bis 19. Schwangerschaftswoche ein (Abb.7). In der 19. Gestationswoche zeigen

die Percentilen 75.0, 90.0 und 95.5 einen Abfall gegenüber der 18. Schwangerschaftswoche. Die Percentilen 97.3 und 99.0 steigen im Vergleich mit der 18. Woche an. Dies hängt wahrscheinlich mit der geringen Fallzahl zusammen. Die graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der AFP-Werte in den einzelnen Schwangerschaftswochen zeigt von der 15. bis zur 19. Woche einen stetigen Abfall des Medians. Dieser liegt einschließlich bis zur 19. Woche höher als 10.000 ng/ml. Dies bedeutet, daß die Mehrzahl der Fälle je Schwangerschaftswoche im ausreichend genau bestimmbaren Konzentrationsbereich liegen.
Die Differenz von Median und 95.5 Percentile (entspricht der oberen zweifachen Standardabweichung) nimmt von der 15. bis zur 17. Woche von 16.000 ng/ml auf 11.000 ng/ml ab, um dann bis zur 19. Woche wieder auf 13.000 ng/ml anzusteigen. Es findet sich kein Anhalt dafür, daß die Streubreite ab der 18. Woche zunimmt. Dies bestätigt Milunsky (1979).
Die AFP-Werte bei NTD, Omphalocelen und intrauterinem Tod zeigen eine etwa 3- bis 20-fache Erhöhung des Medians im Vergleich zur sogenannten "gesunden " Kontrollgruppe. Durchschnittlich ist die AFP-Erhöhung bei Meningo-, Myelo- und Encephalocelen deutlich geringer als bei Anencephalus, da der Letztere einen morphologisch größeren, flächenhafteren Defekt als die anderen NTD aufweißt.

In folgenden drei Fällen liegen niedrige AFP-Werte vor.

1) Oesophagusatresie, 16. SSW, 25.000 ng/ml AFP:

Liegt eine Oesophagusatresie vor, so lassen sich auffällig erhöhte AFP-Werte erst im 3. Trimenon der Schwangerschaft finden (Seppälä 1977). Somit war im vorliegenden Fall auf Grund des frühen Punktionstermins keine auffällige Erhöhung des AFP-Wertes zu erwarten.

2) Omphalocele, 16. SSW, 33.000 ng/ml AFP :

Der Abort fand in der 20. SSW statt. Der Pathologe vermutet, daß der Defekt auf einer intrauterinen Verletzung beruht, die möglicherweise nach oder durch die Punktion entstanden ist. Es muß offenbleiben, ob dieser AFP-Wert einem Defekt zum Zeitpunkt der Punktion zugeordnet oder nicht zugeordnet ist. Bei Omphalocelen liegt pathophysiologisch das gleiche Defektprinzip wie bei NTD vor (King und Prescott 1978), somit lassen sich bei Vorliegen eines derartigen Defektes in der Regel im 2. Trimenon auffällig erhöhte AFP-Werte erwarten.

3) Meningocele, 17. SSW, 21.000 ng/ml AFP:

In diesem Fall handelt es sich um einen gedeckten NTD, sodaß der pathophysiologische Mechanismus der AFP-Migration von Liquor zu Fruchtwasser durch die Hautdekkung verhindert wurde. Diese Störung ließ sich folglich nicht mit dem angewendeten Screeningverfahren erfassen.

Es wurde gezeigt, daß die AFP-Werte im Fruchtwasser gesunder Feten einer Streuung unterliegen. Die Verteilung der Werte in den einzelnen Schwangerschaftswochen entsprach einer Gauss´schen Verteilung. AFP-Werte, die mehr als 2 oder 3 Standardabweichungen über dem Median lagen, konnten auch bei "normalen" Feten gefunden werden. Daraus folgt, daß bei einem gefundenen AFP-Wert jenseits der üblichen 95.5% Grenze (+ 2 SD) bzw. der 97.3% Grenze (+ 3 SD) nicht unbedingt eine fetale Störung vorliegen muß. Die AFP Werte bei bestimmten fetalen Störungen unterliegen ebenfalls einer Streuung. Bei größeren Fallzahlen überlappen die AFP-Werte bei Feten mit bestimmten fetalen Störungen mit der Verteilung der AFP-Werte normaler Feten (z.B. NTD, Read und Harris 1983). Ziel dieser Studie war es, anhand der vorliegenden, konkreten AFP-Werte Schnittlinien im Sinne einer Abgrenzung zwischen der Verteilung der AFP-Werte normaler Feten und den AFP-Werten bei Feten mit bestimmten Störungen zu definieren, um eine möglichst sichere diagnostische Aussage zu erhalten. Je weiter die Schnittlinie zu hohen AFP-Werten verschoben wird, desto weniger falsch positive Untersuchungsergebnisse werden erzielt, jedoch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, daß ein Fetus mit einer Störung übersehen wird. Wenn man diese Schnittlinie zu kleineren AFP-Werten verschiebt, werden zwar mehr Feten mit pathologischen Gegebenheiten erfaßt, auf der anderen Seite werden aber auch häufiger falsch positive Befunde erhoben.

Im Prinzip müßte für jede Störung, die über eine AFP-Bestim-

mung erfaßbar ist, eine spezielle Schnittlinie festgelegt werden, da ja die AFP-Werte bei den unterschiedlichen kindlichen Störungen um verschiedene Mittelwerte streuen. Da in den meisten Fällen die AFP-Bestimmung aus dem Fruchtwasser im Sinne eines Screening-Testes durchgeführt wird, wird man diese Schnittlinie bei nicht zu hohen Werten ziehen, einmal um Störungen, die mit geringer AFP-Erhöhung einhergehen, zu erfassen, zum anderen um die Anzahl falsch negativer Ergebnisse, also das folgenschwere Nichterkennen von vorliegenden fetalen Störungen, zu minimalisieren.
Entsprechend der Verteilung der einzelnen AFP-Werte in unserem Untersuchungsgut wird die 97.3 Percentile (= dreifache Standardabweichung) als Schnittlinie genommen. In der 16. Schwangerschaftswoche entspricht dies einem AFP-Wert von 35.000 ng/ml. Für die 17. bzw. 18. Schwangerschaftswoche liegt die Schnittlinie bei 32.000 ng/ml bzw. 29.000 ng/ml. Wegen der geringen Fallzahl kann für die 15., 19. und für die späteren Schwangerschaftswochen keine Aussage gemacht werden. Bei Festlegung dieser Schnittlinien sind im gesamten Untersuchungsgut sämtliche NTD und andere Störungen, die über eine AFP-Erhöhung im Fruchtwasser faßbar sind, festgestellt worden. Der Diagnostik entgangen sind nur Fälle, die man normalerweise durch dieses Verfahren zu diesem Punktionstermin nicht hätte erkennen können (vgl. S. 41-42). Da bei einem Suchtest per definitionem auch Normalwerte oberhalb der Schnittlinie miterhoben werden, war der Anteil normaler Feten oberhalb der Schnittlinie höher als

der Anteil der Feten mit Störungen. Jedoch wurde nach Durchführung der gesamten Diagnostik (AFP-Kontrolle, Ultraschalluntersuchung) in keinem Fall ein gesunder Fetus interrumpiert. Zur sicheren Vermeidung einer Fehldiagnose ergeben sich bei Überschreiten der Schnittlinie durch einen Einzelwert weitere Maßnahmen. Die Probe wird nochmals mit RIA überprüft, um einen Vergleichswert zu erhalten. Desweiteren sollte eine erneute Ultraschalluntersuchung stattfinden.
Da sich die weitere Verhaltensweise nach dem gegebenen Risiko richtet, besteht die optimale Diagnostik darin, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer bestimmten fetalen Störung bei einem gefundenen AFP Wert anzugeben. Liegt nun z.B. ein definiertes Wiederholungsrisiko für ein NTD vor, kann bei einem gefundenen AFP-Wert unter Zugrundelegung der AFP-Verteilung bei "normalen" Feten und bei Feten mit NTD und einem definierten Schnittpunkt das relative Risiko für das Vorliegen eines NTD kalkuliert werden.
Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines NTD bei einem AFP-Wert rechts der Schnittlinie läßt sich nach Lau und Linkins (1978) berechnen:

$$P(NTD/+) = \frac{P(NTD)\ P(+/NTD)}{P(NTD)\ P(+/NTD) + P(\text{kein NTD})\ P(+/\text{kein NTD})},$$

wobei P(NTD) die Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden NTD,
P(+/NTD) die Wahrscheinlichkeit für einen AFP-Wert oberhalb der Schnittlinie bei einem NTD,

P(NTD/+) die Wahrscheinlichkeit für ein NTD bei einem AFP-Wert oberhalb der Schnittlinie,

P(kein NTD) die Wahrscheinlichkeit für kein NTD und

P(+/kein NTD) die Wahrscheinlichkeit für einen AFP-Wert oberhalb der Schnittlinie bei einem Fetus ohne NTD bedeutet.

Diese Methode berücksichtigt die individuellen Gegebenheiten der einzelnen Fälle. Unabhängig vom gefundenen AFP-Wert gehen entweder das Wiederholungsrisiko bei Fällen mit familiärer NTD-Belastung oder das Incidenzrisiko bei Fällen, die primär aus anderen Gründen eine Pränataldiagnostik erhalten, in die Berechnung ein. Darüber hinaus kann die geographische Variabilität der Incidenz berücksichtigt werden. Read und Harris (1983) berichten über die erfolgreiche Anwendung dieses Verfahrens in 4515 Fällen.

6. Zusammenfassung

Die Verteilung der AFP-Werte des pränataldiagnostischen Screenings im Düsseldorfer Raum wurde für die 16. bis 18. Schwangerschaftswoche an gesunden Feten untersucht. Im Einzelnen ergaben sich folgende Werte : 16. SSW, Median 20.000 ng/ml, 97.3 Percentile 35.000 ng/ml ; 17. SSW, Median 19.000 ng/ml, 97.3 Percentile 32.000 ng/ml ; 18. SSW, Median 14.000 ng/ml, 97.3 Percentile 29.000 ng/ml. Auf Grund der geringen Fallzahl konnten für die 15., 19. und höheren Schwangerschaftswochen keine sicheren Aussagen über die Verteilung gewonnen werden.

7. Literatur

Abelev, G.I.: Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. Adv. Cancer Res. 14 (1971) 295-358

Abelev, G.I., S.D. Perova, N.I. Khramkova, Z.A. Postnikova, I.S. Irlin: Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplant. Bull. 1 (1963) 174-180

Adinolfi, A., M. Adinolfi, M.H. Lessof: Alpha-fetoprotein during developement and in disease. J. Med. Genet. 12 (1975) 138-151

Alpert, E., R.C. Perencevich: Human alpha-fetoprotein immunochemical analysis of isoproteins. Ann. N.Y. Acad. Sci. 259 (1975) 131-135

Alpert, E., V.W. Pinn, K.H. Isselbacher: Alpha fetoprotein in a patient with gastric carcinoma metastatic to the liver. New Engl. J. Med. 285 (1971) 1058-1071

Belanger, L., C. Silvestre, D. Dufour: Enzyme-linked immunoassay for alpha-fetoprotein by competitive and sandwich procedures. Clin. Chem. Acta 48 (1973) 15-18

Bergstrand, C.G., B. Czar: Demonstration of a new protein fraction in serum from human fetus. Scand. J. clin. Lab. Invest. 8 (1956) 174

Bergstrand, C.G., B.W. Karlsson, T. Lindberg, H. Ekelund: Alpha-fetoprotein, albumin and total protein in serum from preterm and term infants and small for gestational age infants. Acta Paediat. Scand. 61 (1972) 128-132

Bobrow, M., C.J. Evans, J. Noble, C. Patel: Cellular content of amniotic fluid as a predictor of central nerveous system malformations. J. Med. Genet. 15 (1978) 97-100

Brock, D.J.H.: Mechanisms by which amniotic fluid alpha-fetoprotein may be raised in fetal abnormality. Lancet 2 (1976) 345-346

Brock, D.J.H., J.B. Scrimgeour: Early prenatal diagnosis of anencephaly. Lancet 2 (1972) 1252-1253

Brock, D.J.H., J.B. Scrimgeour, M.M. Nelson: Amniotic fluid alphafetoprotein measurements in the early prenatal diagnosis of central nerveous systems disorders. Clin. Genet. 7 (1975) 163-169

Brock, D.J.H., R.G. Sutcliffe: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 2 (1972) 197-199

Carter, C.O.: Genetics of common single malformations. Brit. med. Bull. 32 (1976) 21-26

Carter, C.O., P.A. David, K.M. Laurence: A family study of major central nerveous system malformations in South Wales. J. Med. Genet. 5 (1968) 81-106

Carter, C.O., J.A.F. Roberts: The risk of recurrence after two children with central nerveous systems malformations. Lancet 1 (1967) 306-308

Chard, T., M.J. Kitau, R. Ledward, T. Coltart, S. Embury, M.J. Seller: Elevated levels of maternal plasma alpha-fetoprotein after amniocentesis. Br. J. Obstet. Gynaecol. 83 (1976) 33-34

Chemke, J., R. Nisani, R. Kassif, M. Lancet, R. Beiser, N. Hurwitz: Prenatal diagnosis of severe congenital malformations associated with elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein. Clin. Genet. 15 (1979) 351-355

Dattwyler, R.J., R.A. Murgita, T.B. Tomasi: Binding of alpha-fetoprotein to murine T-cells. Nature (Lond.) 256 (1975) 656-657

Doran, T.A., L.C. Allen, B.B.K. Pirani,K.H. Shumak: False positive amniotic fluid alpha fetoprotein levels resulting from contamination with fetal blood: Results of an experiment. Am. J. Obstet. Gynecol. 127 (1977) 759-762

Douglas, D.L.: Gastrochisis and alpha-fetoprotein. Lancet 1 (1977) 42

Endo, Y., K. Kanai, T. Oda, K. Mitamura, S. Lino, H. Suzuki: Clinical significance of alpha-fetoprotein in hepatitis and liver cirrhosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 259 (1975) 234-238

Engel´gardt, N.V., L.Ya. Shipova, A.I. Grusev, A.K. Yazova, E.N. Ter-Grigorova: Detection of human alpha-F-globulin in liver sections from human embryos and newborn mice by means of fluorescent antibodies. Bjull. eksp. Biol. Med. 68 (1969) 1383-1385

Friedrich, U., K.B. Hansen, M. Hange et al. : Prenatal diagnosis of polycystic kidneys and encephalocele (Meckel Syndrom). Clin. Genet. 15 (1979) 278-286

Gassner, M., P.J. Grob: Diagnostische Bedeutung des Alpha-Fetoprotein. Bestimmung mittels Radioimmunoassay und Überwanderungselektrophorese. Schweiz. med. Wschr. 104 (1974) 557-564

Gitlin, D.: Normal biology of alpha-fetoprotein. Ann. N.Y. Acad. Sci. 259 (1975) 7-16

Gitlin, D., M. Boesmann: Serum alpha-fetoprotein, albumin and gamma-G-globulin in the human conceptus. J. clin. Invest. 45 (1966) 1826-1838

Gitlin, D., M. Boesmann: Fetus specific serum proteins in several mammals and in their relation to human alpha-fetoprotein. Comp. Biochem. Physiol. 27 (1967a) 327-336

Gitlin, D., M. Boesmann: Sites of serum alpha-fetoprotein synthesis in the human and in the rat. J. clin. Invest. 46 (1967b) 1010-1016

Gitlin, D., A. Pericelli: Synthesis of serum albumin, pre-albumin, alpha-fetoprotein, anti-trypsin and transferrin by the human yolk sac. Nature (Lond.) 228 (1970) 995-997

Gitlin, D., A. Pericelli, G.M. Gitlin: Sythesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of the human concptus. Cancer Res. 32 (1972) 979-982

Habib, Z.A.: Maternal serum alpha-fetoprotein: Its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynecological care. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 61 (1977)

Hay, D.M., P.I. Forrester, R.L. Hancock, F.L. Lorscheider: Maternal serum alpha-fetoprotein in normal pregnancy. Brit. J. Obstet. Gynec. 83 (1976) 534-538

Hirai, H., S. Nishi, H. Watabe, Y. Tsukada: Some chemical, experimental and clinical investigations of alpha-fetoprotein. In: Hirai, H., T. Miyaji (eds.): Alpha-fetoprotein and hepatoma. Gann Monogr. Cancer Res. 14 (1973) 19-33

Ishiguro, T., T. Nishimura: Radioimmunoassay of maternal serum alpha-fetoprotein associated with pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 116 (1972) 27-33

Ito, M., H. Yamada, K. Chiba, Y. Sasaki, M. Juchi: Alpha-fetoprotein radioimmunoassay as a useful aid for liver scan reading. J. nucl. Med. 13 (1973) 783-784

Jandial, V., H. Thom, J. Gibson: Raised alpha-fetoprotein levels associated with minor congenital defect. Brit. Med. J. 2 (1976) 22

Johnson, A.M., I. Umansky, C.A. Alper, C. Everett, G. Greenspan: Amniotic fluid proteins: Maternal and fetal constributions. J. Pediat. 84 (1974) 588-593

Kekomäki, M., M. Seppälä, C. Ehnholm, A.C. Schwartz, K. Raivio: Perfusion of isolated human fetal liver, synthesis and release of alpha-fetoprtoein and albumin. Int. J. Cancer 8 (1971) 250-258

King, C.R., G.H. Prescott: Amniotic fluid alpha-fetoprotein elevation with fetal omphalocele and a possible mechanism for its occurence. Am. J. Obstet. Gynec. 130 (1978) 279-283

Kleihauer, E., H. Braun, K. Bethke: Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrocyten eines Blutausstrichs. Klin. Wschr. 35 (1957) 637-638

Lamerz, R., A. Fateh-Mogadan: Carcinofetale Antigene. Klin. Wschr. 4 (1975) 147-169

Lange, A.P., S. Hebjorn, I. Moth et al. : Twin fetus fetus papyraceous and alpha-fetoprotein. A clinical dilemma. Lancet 2 (1979) 636

Lau, H.L., S.E. Linkins: Pitfalls and problems in the interpretation of AFP data - Myths and misuse of the normal range. In: Crandall, B.E., M.A.B. Brazier (eds.): Prevention of neural tube defects. The role of alpha-fetoprotein. Academic Press, New York 1978, 221-234

Laurell, C.B.: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. Analyt. Biochem. 15 (1966) 45-52

Laurence, K.M.: Fetal malformations and abnormalities. Lancet 2 (1974) 939-941

Leighton, P.I., Y.B. Gordon, M.J. Kitau, A.E. Leek, T. Chard: Levels of alpha-fetoprotein in maternal blood as a screening test for fetal neural tube defect. Lancet 2 (1975) 1012-1015

Macri, J.N., R.R. Weiss, N.R. Starkowsky, K.W. Elligers, D.B. Berger: Maternal serum alpha-fetoprotein and prospective screening. Lancet 2 (1975) 719-720

Mancini, G., A.D. Carbonara, J.F. Heremanns: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immundiffusion. Immunochemistry 2 (1965) 235-254

Masopust, J., K. Kithier, J. Radl, J. Koutecky, L. Kotal: Occurence of fetoprotein in patients with neoplasms and nonneoplastic diseases. Int. J. Cancer 3 (1968) 364-373

Masopust, J., H. Tomasova, L. Kotal: Some physicochemical charakteristics of human alpha-fetoprotein. Protides biol. Fluids 18 (1971) 37-42

Milunsky, A.: Prenatal diagnosis of neural tube defects. In: Milunsky, A. (ed.): Genetic disorders of the fetus. Plenum Press, New York 1979, 379-430

Milunsky, A., E. Alpert: Prenatal diagnosis of neural tube defects. Analysis of false positive and false negative alpha-fetoprotein results. Obstet. Gynec. N.Y. 48 (1976) 6-12

Morgan, C.L., A. Haney, A. Christakos, J. Phillips: Antenatal detection of fetal structural defects with ultrasound. J. clin. Ultrasound 3 (1975) 287-288

Muenz, L.R., et al.: Results on the second international study on the W.H.O. alpha-fetoprotein standard. J. Biol. Stand. 6 (1978) 187-199

Murgita, R.A., T.B. Tomasi: Suppression of the immunresponse by AFP. J. Exp. Med. 141 (1975) 269-286

Murken, J.E., S. Stengel-Rutkowski: Pränatale Diagnostik genetisch bedingter Defekte. Deutsche Forschungsgemeinschaft 14. Inf.-Blatt (1979) A 61-75

Nevin, N.C., A. Ritchie, F. McKeown, G. Roberts: Raised alpha-fetoprotein levels in amniotic fluid and maternal serum associated with distension of the fetal bladder caused by absence of urethra. J. Med. Genet. 15 (1978) 61-63

Nishi, S.: Isolation and characterisation of a human fetal alpha-globulin from the sera of fetuses and a hepatoma patient. Cancer Res. 30 (1970) 2507-2513

Norgaard-Pedersen, B.: Alpha-fetoprotein levels in maternal serum in amniotic fluid from early normal pregnancies. Clin. Genet. 7 (1975) 170-175

Norgaard-Pedersen, B., P.I. Jorgensen, D. Trolle: Alpha-fetoprotein concentration in amniotic fluid during the last trimester in normal pregnancies and in pregnancies with severe fetal abnormalities. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 55 (1976) 59-62

Pedersen, K.O.: Fetuin, a new globulin isolated from serum. Nature (Lond.) 154 (1944) 575

Porreco, R.P., M.R. Matson, P.E. Young, C. Bradshaw, G. Leopold, O.W. Jones: Diagnosis of a triploid fetus at genetic amniocentesis. Obstet. Gynecol. 56 (1980) 115-118

Pritchard, J.R.: Deglutition by normal and anencephalic fetuses. Obstet. Gynecol. 25 (1965) 289-297

Purves, L.R., E. van der Merve, I. Bersohn: Variants of alpha-fetoprotein. Lancet 2 (1970) 464-465

Read, A.P., R. Harris: Persönliche Mitteilungen (1983)

Rodeck, C.H., S. Campbell: Early prenatal diagnosis of neural-tube defects by ultrasound guided fetoscopy. Lancet 1 (1978) 1128-1129

Ruolashti, E., M. Seppälä: Studies of carcinofetal proteins. Physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein. Int. J. Cancer 7 (1971a) 218-225

Ruolashti, E., M. Seppälä: Studies of carcinofetal proteins. Developement of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein. Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy adults. Int. J. Cancer 8 (1971b) 374-383

Ruolashti, E., M. Seppälä, H. Pihka, P. Vuopio: Studies of carcinofetal proteins. Biochemical comparison of alpha-fetoprotein from human fetuses and patients with hepatocellular cancer. Int. J. Cancer 8 (1971) 283-288

Ruolashti, E., T. Tallberg, M. Seppälä: Origin of proteins in amniotic fluid. Nature (Lond.) 212 (1966) 841

Schumann, K., K.H. Weitzel: Influence of fetoamniotic hemorrhage on AFP concentration in the amniotic fluid. In: Weitzel, H.K., J. Schneider (eds.): Alpha-fetoprotein in clinical medicine. International Workshop Hannover. Thieme Verl., Stuttgart 1977, 41-44

Sell, S.: Synthesis, equilibration and catabolism of alpha-fetoprotein during gestation and in hepatoma bearing rats. In: Masseyeff, R. (ed.): L´Alpha-Foeto-Protein. Inserm Paris (1974) 383-386

Seller, M.J.: Amniotic fluid alpha-fetoprotein and Turner´s Syndrome. Lancet 1 (1977) 955

Seller, M.J., M. Adinolfi: Levels of albumin, alpha-fetoprotein and IgG in human fetal cerebrospinal fluid. Arch. Dis. Child. 50 (1975) 484-485

Seller, M.J., M.R. Creasy, E.D. Albermann: Alpha-fetoprotein levels -n amniotic,fluid from spontaneous abortions. Brit. med. J. 2 (1974) 524-525

Seppälä, M.: Fetal pathophysiology of human alpha-fetoprotein . Ann. N.Y. Acad. Sci. 259 (1975) 59-73

Seppälä, M.: Immunologic detection of alpha-fetoprotein as a marker of fetal pathology. Clin. Obstet. Gynec. 20 (1977) 737-757

Seppälä, M., E. Ruolashti: Radioimmunoassay of maternal serum alpha-fetoprotein during pregnancy and delivery. Amer. J. Obstet. Gynec. 112 (1972a) 208-212

Seppälä, M., E. Ruolashti: Alpha-fetoprotein in amniotic fluid. An index of gestational age. Am. J. Obstet. Gynecol. 114 (1972b) 595-598

Seppälä, M., E. Ruolashti: Alpha-fetoprotein in maternal serum. A new marker for detection of fetal distress and intrauterine death. Am. J. Obstet. Gynecol. 115 (1972c) 48-52

Seppälä, M., E. Ruolashti: Alpha-fetoprotein and fetal developement. In: Masseyeff, R. (ed.): L´Alpha-Foeto-Protein . Inserm Paris (1974) 387-391

Seppälä, M., E. Ruolashti: Alpha-fetoprotein. Contr. Gynec. Obstet. 2 (1976) 143-186

Seppälä, M., T. Tallberg, C. Ehnholm: Studies on embryospecific proteins. Physiological characteristics of embryospecific alpha-globulin. Ann. Med. exp. Biol. Fenn. 45 (1967) 16-19

Seppälä, M., H.A. Unnerus: Elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein in fetal hydrocephaly. Am. J. Obstet. Gynecol. 119 (1974) 270-272

Smith, C.: Implications of antenatal diagnosis. In: Emery, A.E.H. (ed.): Antenatal diagnosis of genetic disease. Churchill-Livingston, London 1973, 137-155

Statistisches Bundesamt Wiesbaden: Handbuch der internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen, Vol. 1 und 2, Kohlhammer, Stuttgart 1968

Tatarinov, Y.S.: Content of embryospecific alpha-globulin in fetal and neonatal sera and sera from adult humans with primary liver carcinoma of the liver. Fed. Proc. (Trans. Suppl.) 25 (1966) 344-346

Tünte, W.: Vergleichende Untersuchung über die Häufigkeit angeborener Mißbildungen. G. Fischer Verl., Stuttgart 1964

Verma, V., R.R. Weiss, R. Almonte et al.: Early prenatal diagnosis of soft-tissue malformations. Obstet. Gynecol. 53 (1979) 660-663

Wald, N., H. Cuckle, J. Boreham: Effect of estimating gestational age by ultrasound cephalometry on the specifity of alpha-fetoprotein screening for open neural-tube defects. Brit. J. Obstet. Gynaec. 89 (1982) 1050-1053

Ward, A.M., C.R. Stewart: False positive results in the antenatal diagnosis of neural-tube disorders. Lancet 2 (1974) 345-346

Weinberg, A.G., A. Milunsky, M.J. Harrod: Elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein and duodenal atresia. Lancet 2 (1975) 496

Weiss, R.R., J.N. Macri, K. Elligers et al.: Amniotic fluid alpha-fetoprotein as a marker in prenatal diagnosis of neural-tube defects. Obstet. Gynecol. 47 (1976a) 148-151

Weiss, R.R., J.N. Macri, K. Elligers: Origin of amniotic fluid alpha-fetoprotein in normal and defective pregnancy. Obstet. Gynecol. 47 (1976b) 697-700

8. Anhang

Numerisches System des Codes zur Datenkennung
(nach Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 1968)

192.5 Neuroblastom der Niere
227.0 Häm-, Lymphangiom
250.0 Hypoglykämie
270.4 Ahorn-Sirup Krankheit
273.0 Mukoviszidose
273.8 Mukopolysaccharidose
284.0 Fanconi Anaemie
330.3 Muskeldystrophie Duchenne
333.1 Metachromatische Leukodystrophie, Morbus Krabbe
345.9 Krämpfe ohne nähere Angabe
379.1 Sehkraftverminderung
427.9 Herzrhytmusstörung
550.0 Leistenbruch
551.1 Nabelbruch, Omphalocele
569.0 Darmfistel
593.2 Nierenversagen
634.3 Placentaveränderungen, sonstige
Tod durch Autounfall 34. SSW
637.0 EPH Gestose
640.0 Interruptio aus ärztlicher Indikation
641.0 Interruptio aus sozialer Indikation

691.0 Ekzem, endogenes

692.9 Ekzem, nicht näher bezeichnete Ursache

706.2 Grützbeutel

740.0 Anencephalus

741.9 Meningocele, Myelocele

743.0 Encephalocele

744.4 Kolobom

746.1 Transposition großer Gefäße

746.3 Ventrikelseptumdefekt

746.4 Atriumseptumdefekt

746.9 Systolicum, Herzmißbildung , nicht näher bezeichnet

748.3 Lungencyste

749.0 Gaumenspalte

750.1 Pylorusstenose

750.2 Oesophagusatresie

751.0 Ductus omphalomesentericus, persistierend

751.2 Analstenose

751.5 Darmektopie

752.1 Leistenhoden

752.2 Hypospadie

752.4 Hydrocele testis

753.2 Hydronephrose, Ureterstenose

754.0 Hack-, Knick-, Sichelfuß

755.2 Amniotische Abschnürung li. Hand

755.6 Hüftluxation, Hüftdysplasie

756.3 Trichterbrust

756.4 Osteochondrodystrophie

756.9	Skelettmißbildung , nicht näher bezeichnet
757.2	Narbe
757.5	Ichthyosis
759.3	Trisomie 21
759.4	Trisomie 18, partielle autosomale Trisomie
	Chromosomales Mosaik
759.5	Klinefelter Syndrom, Turner Syndrom
759.8	Alport Syndrom
759.9	Multiple congenitale Mißbildungen
765.9	Riesenkind
769.0	Zervixverschlussinsuffizienz
769.1	Blasensprung
769.4	Mehrlingsschwangerschaft
769.9	Fehlgeburtbestrebungen
770.0	Placenta praevia
770.9	Placentainsuffizienz ohne nähere Angabe
771.1	Nabelschnur, vorliegende
771.9	Nabelschnurumschlingung
	Nabelschnurveränderung, sonstige
775.0	Rh-Inkompabilität
775.1	ABO-Inkompabilität
775.9	Hämolysen ohne nähere Angabe
776.1	Hyaline Membranen
776.2	Atemnotsyndrom
776.9	Asphyxie, Hypoxie
777.0	Frühgeburt, Unreife
778.9	Ikterus, physiologischer
779.9	Fetaltod, sonstiger

793.8 Beobachtung sonstiger Zustände (s. Falldokumentation)

795.0 Mors subito

800.9 Translokation, balabcierte
Chromosomeninversion
Polymorphismus, heterochromer

850.9 Information, unvollständig bzw. unsicher

900.9 Grünes Fruchtwasser

Alphabetisches System des Codes zur Datenkennung
(nach Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 1968)

Ahorn-Sirup Krankheit 270.4

Amniotische Abschnürung li. Hand 755.2

Analstenose 751.2

Anencephalus 740.0

Asphyxie 776.9

Atemnotsyndrom 776.2

Atriumseptumdefekt 746.4

Beobachtung sonstiger Zustände (s. Falldokumentation) 793.8

Blasensprung, 3. Trimenon 769.1

Chromosomeninversion 800.9

Darmektopie 751.5

Darmfistel 569.0

Ductus omphalomesentericus, persistierend 751.0

Ekzem, endogenes 691.0

Ekzem, nicht näher bezeichnete Ursache 692.9

Encephalocele 743.0

EPH-Gestose 637.0

Fanconie Anaemie 284.0

Fehlgeburtbestrebungen, 3. Trimenon 769.9

Fetaltod, sonstige 779.9

Frühgeburt, 28. SSW und später 777.0

Gaumenspalte 749.0

Grünes Fruchtwasser 900.9

Grützbeutel 706.2

Hackfuß 754.0

Hämangiom 227.0

Hämolyse, unklarer Genese 775.9

Herzmißbildung, nicht näher bezeichnete Ursache 746.9

Herzrhytmusstörungen 427.9

Hüftdysplasie 755.6

Hüftluxation 755.6

Hyaline Membranen 776.1

Hydrocele testis 752.4

Hypoglykämie 250.0

Hypospadie 752.2

Hypoxie ad partum 776.9

Ichthyosis 757.5

Ikterus, postpartal 778.9

Information, unsicher und unvollständig 850.9

Interruptio, aus ärztlicher Indikation 640.0

Interruptio, aus sozialer Indikation 641.0

Klinefelter Syndrom 759.5

Knickfuß 754.0

Kolobom 744.4

Krämpfe, ohne nähere Angabe 345.9

Leistenbruch 550.0

Leistenhoden 752.1

Lungencyste 748.3

Lymphangiom 227.0

Markerchromosom 800.9

Mehrlingsschwangerschaft 769.4

Meningocele 741.9

Metachromatische Leukodystrophie 333.1

Morbus Krabbe 333.1

Mosaikbildung, chromosomale 800.9

Mors subito 795.0

Mukopolysaccharidose 273.8

Mukoviszidose 273.0

Multiple congenitale Mißbildungen 759.9

Myelocele 741.9

Nabelbruch 551.1

Nabelschnur, vorliegende 771.1

Nabelschnurumschlingung 771.9

Nabelschnurveränderung, sonstige 634.3

Narbe 757.2

Neuroblastom der Niere 192.5

Nicht näher beschriebene Mißbildungen 759.9

Nierenversagen 593.2

Oesophagusatresie 750.2

Omphalocele 551.1 (in Kombination mit 640.0)

Osteochondrodystrophie 756.4

Placenta praevia 770.0

Placentainsuffizienz 770.9

Placentaveränderungen, sonstige 770.9

Polymorphismus, heterosom chromosomal 800.9

Pylorusstenose 750.1

Riesenkind, größer 4.500 g 765.9

Sehkraftverminderung 379.1

Skelettmißbildung, nicht näher beschrieben 756.9

Sichelfuß 754.0

Systolicum 746.9

Tod durch Autounfall 34. SSW 634.9

Totgeburt 779.9

Transposition großer Gefäße 746.1

Translokation, balancierte 800.9

Trichterbrust 756.3

Trisomie, partiell autosomal 759.4

Trisomie 18 759.4

Trisomie 21 759.3

Turner Syndrom 759.5

Unreife bei Geburt 777.0

Ureterstenose mit Hydronephrose 753.2

Ventrikelseptumdefekt 746.3

Verdacht auf Alport Syndrom 759.8

Verdacht auf Muskeldystrophie Duchenne 330.3

Wehen, vorzeitige 634.9

Zervixverschlußinsuffizienz 769.0

Danksagung

Herrn Prof. Dr. G. R ö h r b o r n danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Herrn Dr. H.-G. S c h e i l und Herrn Dr. T.O. G o e c k e gilt mein besonderer Dank für ihre anregende Unterstützung und stete Diskussionsbereitschaft.

Frau B. E i c h m a n n , Frau A. G ü n t h e r , Frau V. P i l z und Frau K. Z i e d , tätig am hiesigen Institut, möchte ich herzlich für ihre Unterstützung danken.

Weiterhin danke ich Herrn cand. rer. nat. H. S i p p e l , der mir bei der statistischen Auswertung behilflich war.

Lebenslauf

Name:	Thomas Gerhard Wilhelm Günnewig
Geboren am:	11.01.1960 in Düsseldorf
Eltern:	Gerhard W. Günnewig, Dipl.-Hotelkaufmann
	Susanna Günnewig, geb. Füllenbach
Geschwister:	ein jüngerer Bruder
Konfession:	katholisch
Stand:	ledig
Schulbildung:	1966 bis 1969 Volksschule
	1969 bis 1978 Alexander von Humboldt Gymnasium, Neuss
	Juni 1978 Abitur
Studium:	seit WS 1978 Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
	August 1980 ärztliche Vorprüfung
	August 1981 erster Teil der ärztlichen Prüfung
	seit Mai 1982 Bearbeitung des Dissertationsthemas

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606